Aus der medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Leiter: Prof. Dr. Otfried Müller

Der Cholesteringehalt des Blutes bei konstitutioneller Hypertension, Diabetes mellitus und Adipositas

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe einer Hohen Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

Vorgelegt von Karl Heim
aus Rottenburg

Zum Druck genehmigt von der
Medizinischen Fakultät Tübingen
Dekan: Professor Dr. med. Gaupp
Berichterstatter: Oberarzt Dr. Bock

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der Cholesteringehalt des Blutes bei konstitutioneller Hypertension, Diabetes mellitus und allen Formen von Adipositas.

Seit der Entdeckung der quantitativen Fällung des freien Cholesterins mit Hilfe des Saponins Digitonin (Windaus) eröffneten sich für die Erforschung des Cholesterinstoffwechsels neue aussichtsreiche Wege und Möglichkeiten, war man doch nun in der Lage, präzisere Untersuchungen über das Vorkommen und Verhalten dieses Lipoids im menschlichen Körper unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen anzustellen. Trotz reicher bis heute vorliegender Untersuchungen ist man sich jedoch über die Rolle, die das Cholesterin beim Stoffwechsel spielt, noch nicht restlos im klaren. Es ist daher wünschenswert, zu versuchen, durch weitere quantitative Untersuchungen unter normalen Verhältnissen und bei den verschiedensten krankhaften Zuständen einen Überblick über sein Vorkommen zu erlangen, um daraus weitere Schlüsse ziehen zu können.

Am meisten interessiert natürlich sein Vorkommen im Blut. Es liegen darüber eine ganze Anzahl von Arbeiten in der Literatur vor. Bei diesen Untersuchungen kamen meist kolorimetrische Bestimmungsmethoden zur Anwendung, was wohl darin seine Begründung findet, daß exakte gravimetrische und titrimetrische Methoden mehr in das Arbeitsgebiet des Chemikers als des Mediziners gehören. Immerhin wurden in den allermeisten Fällen mit der Fällungsmethode von Windaus Vergleichs- und Kontrollversuche angestellt, die meist gut übereinstimmende Werte aufweisen. Besondere Beachtung fand die umfangreiche Arbeit Westphals (36)

über den Cholesterinspiegel im Blutserum bei konstitutioneller Hypertension, wo eine Erhöhung dieses Lipoids überzeugend nachgewiesen wird.

Nun ist schon seit einer Reihe von Jahren an der Medizinischen Universitätsklinik zu Tübingen aufgefallen, daß das Krankheitsbild der konstitutionellen Hypertension in einer Anzahl von Fällen nicht als solches allein auftritt, sondern sehr oft mit anderen Krankheitszuständen gepaart vorkommt. Dabei wurden unter konstitutioneller Hypertension alle Arten des Hochdruckes zusammengefaßt, bei denen weder ein pathologischer Urinbefund erhoben werden konnte, noch sich klinische Zeichen einer Funktionsstörung von seiten der Nieren nachweisen ließen. Am auffallendsten ist dieses Zusammentreffen mit den Stoffwechselkrankheiten Diabetes mellitus und Adipositas. Es lag daher sehr nahe, diesen langjährigen Beobachtungen einmal in Form einer größeren zahlenmäßigen Erhebung nachzugehen, und für das andere festzustellen, wie hoch der Cholesterinspiegel bei den einzelnen Krankheitsgruppen ist. In dieser Statistik kam das in zehn Jahren (1920—1930) an der Tübinger Medizinischen Universitätsklinik angefallene Krankenmaterial von konstitutioneller Hypertension, Diabetes mellitus und allen Formen von Adipositas zur Verarbeitung. Im ganzen handelt es sich um 953 Fälle dieser Art; diese setzten sich im einzelnen zusammen aus:

255 Fällen von konstitutioneller Hypertension,

425 Fällen von Diabetes mellitus,

273 Fällen von Adipositas.

Zahlenmäßig ausgedrückt, ergaben sich nun folgende interessante Verbindungen, bezogen auf die 255 Fälle von konstitutioneller Hypertension:

Konstitutionelle Hypertension mit Diabetes mellitus in 75 Fällen = 29,4%,

Konstitutionelle Hypertension mit Adipositas in 96 Fällen = 37,6%.

Zusammengefaßt heißt das also, daß von unseren 255 konstitutionellen Hypertensionen nicht weniger als 67 % entweder mit Diabetes mellitus oder mit Adipositas vergesellschaftet auftreten. Nicht ganz selten, in 24 Fällen = 9,4%, kommt sogar eine Verbindung aller drei Krankheitsbilder vor. Ferner ist interessant, daß in allen Fällen, ob als Einzelerkrankung oder in Vergesellschaftung auftretend, das Alter von 50—60 Jahren, also das 6. Lebensjahrzehnt, weitaus den Hauptanteil abgibt; auch ist in allen Gruppen eine gleichmäßige Steigerung der Anzahl von Krankheitsfällen vom 1.—6. Lebensjahrzehnt zu beobachten. Dies wird durch die Untersuchungen von R. Schmid (29) wenigstens für die konstitutionelle Hypertension bestätigt. Eine auffallende Zunahme tritt bei konstitutioneller Hypertension, sowie bei ihrer Kombination mit den beiden genannten Stoffwechselkrankheiten schon im 5. Lebensjahrzehnt auf, während bei Adipositas und Diabetes mellitus auch schon in jungen Jahren größere Zahlen auftreten; aber auch bei ihnen ist im 6. Jahrzehnt eine wesentliche Steigerung zu beobachten.

Was die Beteiligung der beiden Geschlechter an unseren Krankheitsgruppen anlangt, so erkennt man überall, mit Ausnahme von Diabetes mellitus, wo das männliche die Spitze hält, ein Überwiegen des weiblichen.

Das Ergebnis dieser Erhebungen ließ es nun für wünschenswert erscheinen, angeregt durch die Arbeit Westphals (36), an einer größeren Anzahl von Kranken mit einer geeigneten Methode Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Blutes anzustellen, wobei prinzipiell und klar unterschieden wird zwischen der konstitutionellen Hypertension einerseits, dem Diabetes mellitus und der Adipositas andererseits. Nur auf diese Weise konnte einwandfrei untersucht werden, ob die von Westphal (36) gefundene Hypercholesterinämie bei konstitutioneller Hypertension eine Eigenart dieser Krankheit darstellt, oder ob diese Cholesterinvermehrung auch bei Diabetes mellitus und Adipositas aufzutreten pflegt. In allen bisher vorgenommenen Unter-

suchungen war zwischen den einzelnen Formen der Stoffwechselkrankheiten und der konstitutionellen Hypertension nie scharf unterschieden worden, obwohl Munk (24), R. Schmid (29) und andere schon auf Beziehungen der konstitutionellen Hypertension zu den Stoffwechselkrankheiten, besonders zu dem Kohlehydratstoffwechsel, hingewiesen haben.

Zur quantitativen Bestimmung des Cholesterins im Blut bedienten wir uns einer kombinierten Methode nach Ivar Bang (4) und Scent-Györgyi (28). Es handelt sich dabei um eine titrimetrische, mikroanalytische Bestimmung. Nach mehrwöchigen vorbereitenden Versuchen mit gegebenen Mengen von Cholesterin (Merck) gelang es schließlich, nach Überwindung mancher Schwierigkeiten und nach Erlangung einiger Übung ziemlich genau übereinstimmende Werte zu erreichen, die sich ganz in den von Scent-Györgyi (28) angegebenen Grenzen bewegten, also mit einer Fehlerquelle von 1%—3% zu arbeiten. Erste Voraussetzung für die Anwendung dieser Methode ist peinlichste Reinhaltung aller zur Verwendung kommenden Gefäße und Instrumente, sowie sauberstes und exaktestes Arbeiten. Die allergrößte Bedeutung kommt der Oxydation des durch das Digitonin gefällten Cholesterins zu. Und diese Oxydation ist eben keine spezifische; denn Chromschwefelsäure oxydiert nicht nur das gefällte Digitonincholesterin, sondern alles Organische, und darin liegt eine Schwäche der angewandten Methode, die aber durch pünktliches Arbeiten, durch reinste Gefäße und einwandfreie Lösungen in hohem Maße umgangen werden kann. Alle Bestimmungen wurden prinzipiell durch gleichzeitig vorgenommene Doppelanalysen kontrolliert, so daß ein Versuchsfehler fast in den Bereich des Unmöglichen fällt. Daraus ist ohne weiteres einleuchtend, daß damit eine wertvolle Kontrolle gegeben ist. Als Wert wurde das arithmetische Mittel der jeweils ausgeführten Doppelbestimmungen genommen. Sobald größere Abweichungen in den Werten der Doppelanalysen auftraten, wurden diese Fälle ausgeschieden.

Besonders wäre noch von unserer Methode zu erwähnen, daß sie sich weniger für Cholesterinbestimmungen im Blutserum eignet, als allein für Mikrobestimmungen im Gesamtblut; die damit erhaltenen Werte des Cholesteringehaltes im Blut lassen sich daher zunächst mit den in der Literatur angegebenen, aus Serum allein bestimmten Werten nicht vergleichen. Wohl könnte diese Mikromethode auch zu Serumbestimmungen Verwendung finden. Man würde aber dadurch ihres großen Vorzuges verlustig gehen; denn zur Blutserumgewinnung sind immerhin mehrere Kubikzentimeter Blut erforderlich, während mikromethodisch 200 bis 300 mg notwendig sind. Die an jeder unserer untersuchten Gruppen vorgenommene Cholesterinbestimmung auch im Serum ergab keine besonders abweichende Verschiebung des Verhältnisses von Gesamtblutcholesterin zum Serumcholesterin als unter normalen Verhältnissen. Dadurch erhält unsere Methode der Cholesterinbestimmung im Gesamtblut ihre Berechtigung. Sie wird sich im allgemeinen weniger, vielleicht auch gar nicht, bei Einzelbestimmungen bewähren, dafür wird sie um so vorteilhafter bei Serienuntersuchungen zur Anwendung gebracht werden können.

Die methodische Ausführung im einzelnen ist folgende: Um dem Einfluß des Nahrungscholesterins möglichst zu entgehen, wurde den Patienten in nüchternem Zustande nach sorgfältiger Reinigung mit Äther, ohne jegliches Pressen und Drücken, ungefähr zweimal 100 mg Blut aus der Fingerbeere entnommen; nach der Vorschrift von J. B a n g (4) sollen es nie weniger als 80 mg und nie mehr als 100 mg Blut sein. Das Blut wird mit den von B a n g angegebenen, entfetteten Papierstückchen aufgesogen und vollständig luftgetrocknet. Hierauf verbringt man dieses in ein mit 8—10 ccm Petroläther angefülltes, vorher getrocknetes Reagenzglas, woselbst es mindestens 10 Minuten verbleiben muß, bis alles freie Cholesterin des Blutes in Lösung gegangen ist. Nach dieser Zeit entfernt man das Blättchen aus dem Petroläther mittels eines vorher durchgeglühten Platindrahtes und legt es in

ein zweites, 8—10 ccm 92%igen Alkohol enthaltendes Röhrchen. Nach frühestens 24 Stunden sind daraus alle Cholesterinester quantitativ extrahiert. Nun wird das Blättchen wieder in schon beschriebener Weise aus dem Alkohol entfernt und steht von jetzt ab außer Gebrauch. Eine wesentliche Erleichterung für den Transport der Blättchen wird dadurch erreicht, daß sie vor dem Ansaugen des Blutes mit einem glühenden Platindraht durchlöchert werden. Durch die Extraktion aus dem Blute in der angegebenen Weise erhält man das Cholesterin und seine Ester getrennt in Lösung. Zur quantitativen Bestimmung nach unserer Methode folgt nun die Cholesterinfällung mit Digitonin. Mit diesem Saponin kann jedoch nur das freie Cholesterin ausgefällt werden, nicht seine Ester. Zur Überführung in freies Cholesterin müssen diese einer Verseifung unterzogen werden. Dazu verwendet man eine 25%ige Natronlauge. Zu dem gewonnenen alkoholischen Cholesterinesterextrakt gibt man einen Tropfen dieser Lauge und verseift sofort im Wasserbad. Bei dieser Prozedur ist vor allem auf eine nicht allzu rasche Erwärmung zu achten, denn nur zu leicht verpufft der Alkohol infolge immer auftretender, ungleichmäßiger Erhitzung. Nachdem so die Verseifung zu Ende geführt und der ganze flüssige Inhalt der Röhrchen bis auf den Bodenbelag abgedampft ist, werden 8—10 ccm Petroläther hinzugegeben. Nach 24 Stunden ist das durch Verseifung gewonnene freie Cholesterin herausdiffundiert und in Lösung gegangen. Man filtriert nun ab und gibt den klaren und reinen Extrakt, nach Auswaschung und Nachspülung von Filter und Reagenzglas, direkt zu dem zugehörigen ersten Petrolätherextrakt. Dieser ziemlich umfangreiche, das gesamte Blutcholesterin enthaltende Petrolätherauszug wird hierauf im Wasserbad zum größten Teil (soweit wie möglich) eingedampft. Auch dieses erfordert wiederum größte Vorsicht und besondere Beachtung, da Petroläther bekanntlich noch größere Neigung zu Explosionen und Verflüchtigung zeigt als Alkohol. Die Erfahrung hat gelehrt, daß bei Beginn

dieser Verflüchtigung eine Temperatur von 43 Grad Celsius bei normalen Druckverhältnissen genügt, und eine langsame Erhöhung bis allenfalls 63 Grad Celsius bei zunehmender Konzentration der Lösung das Richtige ist. Es sei ausdrücklich betont, daß solche Kleinigkeiten sehr zu beachten sind, denn sehr viel unnötige Arbeit und Zeit kann dadurch erspart werden. Die bis auf wenige Kubikzentimeter eingedampfte Cholesterinlösung wird jetzt vorsichtig und sorgsam in ein sauberes Mikrobecherglas umgeschüttet und, um möglichst quantitativ zu arbeiten, das Becherglas ein- bis zweimal mit je 1 ccm Petroläther nachgespült. In diesem Becherglas wird das Cholesterin mit einer ½%igen Digitoninlösung (½ g Digitonin cryst. Merck in 100 ccm absolutem Alkohol) zur quantitativen Ausfällung gebracht. Es bildet sich augenblicklich ein weißer, flockiger Niederschlag von Cholesterindigitonin. Zur Ausfällung benötigt man ungefähr 1,5 ccm von der Digitoninlösung, die nur im Überschuß zugegeben eine quantitative Bindung mit dem Cholesterin eingeht. Nun wird das Becherglas im Wasserbad etwas angewärmt, in ein passendes Gestell verbracht und einige Stunden stehen gelassen. Dabei ist besonders dafür Sorge zu tragen, daß kein Staub aus der Luft oder aus der Umgebung hinzu kommt. Man bedecke daher das Gläschen mit einer reinen Glasplatte oder mit einem geeigneten Stopfen. Nach mehreren Stunden, in unserer Versuchsanordnung waren es gewöhnlich 3 bis 4, wird der Niederschlag mit destilliertem Wasser quantitativ auf das Scent-Györgyi (28) angegebene Asbestfilter aufgeschwemmt. Ein dünner, selbstausgezogener Glasstab leistet hierbei gute Dienste. Das erwähnte Filter muß vorher in beste Ordnung gebracht sein. Es darf weder zu locker noch zu dicht sein, damit ein gleichmäßiges, leicht regulierbares Durchsaugen von Luft und Flüssigkeiten mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe gewährleistet ist. Bei der Herstellung des Filters wird am besten wie folgt verfahren. Die Asbestflocken werden zuerst auf einer Asbestplatte oder auf einem Platinblech bis zur

Rotglut erhitzt und dann für einige Stunden in Chromschwefelsäure gelegt. Auch die zum Filter notwendige Glaswolle wird auf diese Weise mit Chromschwefelsäure gereinigt. Nur so hat man die sichere Gewähr für ein einwandfreies Asbestfilter. Das zugehörige Glasgerät wird ebenfalls vor dem Gebrauch in diese reinigende Säure gebracht. Auf dieses Filter wird der Niederschlag, wie erwähnt, mit Wasser aufgeschwemmt und nach den Angaben von Scent-Györgyi (28) mehrmals hintereinander mit den verschiedenen Waschflüssigkeiten ausgewaschen. Hierauf wird durch den das Filter umgebenden Glasmantel heißer Wasserdampf geleitet und das überschüssige, nicht zur Fällung notwendige Digitonin mit kaltem Wasser quantitativ ausgewaschen, was an dem Verschwinden der Schaum- und Bläschenbildung (Saponin!) zu erkennen ist. Als Vorlagen dienen mittelgroße Rundkolben, die nach der quantitativen Auswaschung des Saponins jeweils mit einem anderen absolut reinen und trockenen solchen ausgewechselt werden. Der Rundkolben wird nun mit der Wasserstrahlpumpe unter leichten negativen Druck gesetzt. Auch während des weiteren Verfahrens dauert die Wasserdampfdurchleitung an. Mit 1%iger Chromschwefelsäure (10 g Kal.-Bichromat auf 1000 ccm Schwefelsäure) wird alsdann der im Asbestfilter aufgefangene Cholesterinniederschlag oxydiert, und zwar mit einer genauen Pipette soviel von dieser Säure hinzugegeben, bis der Filterrückstand vollständig aufgelöst ist, das heißt, bis das Filtrat rein und klar ist und einen braungrünen bis gelbgrünen Schimmer besitzt, was von dem geringen Überschuß an Chromschwefelsäure herrührt. Der Rest der verbrauchten Chromschwefelsäure wird mit höchstens 1 ccm destilliertem Wasser aus dem Filter gespült; diese Spülung wird dreimal wiederholt. Dabei sauge man besonders vorsichtig und langsam ab, damit das Zusammentreffen von Wasser und Chromschwefelsäure zu keiner allzu lebhaften Reaktion führt. Das Filtrat bleibt dann 15 Minuten im Rundkolben, der vom Filter entfernt wird, stehen, damit

eine quantitative Oxydation gesichert ist. Dazu gibt man nun soviel Mal 10 ccm destilliertes Wasser, als Kubikzentimeter Schwefelsäure verbraucht worden sind. Zur Feststellung der überschüssigen Chromschwefelsäure im Filtrat bedient man sich des bekannten Titrierens (Jodometrie). Zu der Oxydationslösung gibt man 10 ccm 5%ige Jodkaliumlösung, was durch das freiwerdende Jod zu einer intensiven Braunfärbung führt. Diese Farbe wird zum größten Teil mit einer 0,1 normalen Natriumthiosulfatlösung wegtitriert; dann setzt man so viel Tropfen einer 1%igen Stärkelösung zu, als Kubikzentimeter Oxydationsmittel verbraucht worden sind. Das freie Jod verwandelt durch seine Einwirkung auf Stärke das Filtrat in eine dunkle, schwarzblaue Lösung. Diese Farbe wird wiederum, aber diesmal sehr vorsichtig, mit einer 0,1 normalen Natriumthiosulfatlösung wegtitriert bis zu einem sehr deutlichen Farbumschlag ins Hellgrüne oder Hellblaue.

Die Berechnung gestaltet sich denkbar einfach. 1 ccm unserer Chromschwefelsäure entspricht 1,8 ccm 0,1 normal. Natriumthiosulfatlösung, und 8,6 ccm 0,1 normal. Natriumthiosulfat entsprechen 1 mg Cholesterin. Die gesamte, zum Oxydationsprozeß notwendige Chromschwefelsäuremenge wird in 0,1 normal. Natriumthiosulfatlösung umgerechnet, also die Anzahl Kubikzentimeter mit 1,8 multipliziert. Von dieser Zahl sind die zur Titration verbrauchten Kubikzentemeter Natriumthiosulfatlösung abzuziehen; dies ergibt ohne weiteres die zur wirklichen Oxydation verbrauchte Chromschwefelsäuremenge, ausgedrückt in 0,1 normal. Natriumthiosulfatlösung. Daraus läßt sich mit Hilfe eines Dreisatzes die gesuchte Menge Cholesterin in Milligram errechnen. Ein Beispiel wird für die Berechnung volle Klarheit schaffen:

Verbrauchte Menge Chromschwefelsäure:

3 ccm $= 3 \times 1{,}8 = 5{,}4$ 0,1 normal. Natriumthiosulfat.

Zur Titration waren notwendig:

2,4 0,1 normal. Natriumthiosulfat.

Durch Subtraktion erhält man die zur Oxydation verbrauchte Menge Chromschwefelsäure:

also 3,0 0,1 normal. Natriumthiosulfat.

8,6 0,1 normal. Natriumthiosulfat entspr. 1 mg Cholesterin.

3,0 0,1 „ „ „ x mg „

$$x = \frac{1.3}{8,6} \text{ mg} = 0,349 \text{ mg Cholesterin.}$$

Unsere Resultate wurden jeweils auf 100 mg Blut bezogen, so daß die tabellarischen Angaben die Ergebnisse in mg% wiedergeben.

Bekanntlich sind nicht alle Normallösungen beständig und neigen zur Konzentrationsänderung. Bei unserer subtilen Methode führt natürlich schon die kleinste derartige Veränderung zu einer groben Fehlerquelle. Das Natriumthiosulfat ist deswegen mit besonderer Beachtung zu verwenden. Um genaue Werte zu erhalten, muß der Titer dieser Lösung öfters festgestellt werden. Bei der Ausführung unserer Versuche wurde dieser täglich gewissenhaft mit 0,1 normal. Schwefelsäure bestimmt und bei der geringsten Änderung der Konzentration die ganze Berechnung nach der neueingestellten Natriumthiosulfatlösung angestellt.

Wie oben schon ausgeführt, wurden vor dem Gebrauch alle benützten Gefäße peinlichst gereinigt. Sie kamen in Chromschwefelsäure, damit alles Oxydierbare zur Auflösung kam. Nach gründlicher Abwaschung mit destilliertem Wasser wurde alles im Brutschrank getrocknet. Auf diese Weise stand immer reinstes Laboratoriumsgerät zur Verfügung. Nach Beendigung jedes einzelnen Versuches wurde das Filter sofort oben mit einem passenden, sauberen Glasstöpsel abgedeckt, um damit jedmögliche Verunreinigung auszuschließen. Gewöhnlich wurden 4 Versuche, also 2 Doppelanalysen, hintereinander ausgeführt. Die Titration wurde am Schlusse jeder Oxydation vorgenommen. Sie wurde nur bei hellem Tageslicht am Fenster ausgeführt.

Bei der Beschreibung unserer Methode haben wir uns darauf beschränkt, in erster Linie einige Tücken und Klippen

der Methode klar hervorzuheben und unsere gesammelten Erfahrungen zu betonen. Nur einmal wurde in der Literatur (M a a s, 21) eine kritische Stellung zu der Cholesterinbestimmung nach B a n g (4) mittels der Chromschwefelsäureoxydation genommen. Es wird mit Recht auf das unspezifische Oxydationsverfahren und auf die Möglichkeit einer Verunreinigung durch Abfaserung der Papierblättchen hingewiesen. Wir können jedoch sagen, daß wir mit der beschriebenen Methode, die doch dieselbe Oxydation enthält, regelmäßig brauchbare Werte erreichen konnten, nachdem wir uns einige Übung und eine gewisse Fertigkeit angeeignet hatten.

Zur Untersuchung kam ein Krankenmaterial von 100 Fällen, die sich zu gleichen Teilen aus vier Gruppen wie folgt zusammensetzen:

1. 25 ganz gesunde Personen mit normalem Blutdruck,
2. 25 Kranke mit konstitut. Hypertension bezw. nephrog. Hochdruck,
3. 25 Kranke mit Diabetes mellitus bei normalem Blutdruck,
4. 25 Kranke mit Adipositas bei normalem Blutdruck.

Wie schon erwähnt, war es notwendig, um mit der beschriebenen Methode Normalwerte für das Gesamtblutcholesterin festzulegen, eine größere Anzahl Bestimmungen an Gesunden vorzunehmen. Zur Untersuchung kamen meist völlig Gesunde oder solche Kranke, bei denen ihrer Erkrankung nach eine Störung des Cholesterinstoffwechsels nicht zu erwarten war, und deren Blutdruck im Bereich des Normalen lag. Nur einmal kam ein Fall von Ulcus ventriculi zufällig zur Untersuchung, der auch eindeutig eine Abweichung des Cholesterinwertes von den Normalwerten im Sinne einer Erhöhung zeigte. Die folgende Tabelle, die eine Anordnung der Fälle nach Alter und Geschlecht gibt, läßt erkennen, daß, abgesehen von einigen Schwankungen, immerhin eine gewisse Konstanz der Werte deutlich festzustellen ist.

Normalfälle.

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Cholesterin in 100 mg Blut	Blutdruck	Bemerkungen
1.	Sch.	22	männl.	0,166	normal	gesund
2.	S.	22	„	0,233	„	„
3.	H.	23	„	0,196	„	„
4.	S.	23	„	0,239	„	„
5.	K.	25	„	0,226	„	abgeklungene Pleurits
6.	B.	29	„	0,249	„	spast. Obstipation
7.	L.	38	„	0,230	„	Magenkatarrh
8.	H.	42	„	0,207	„	Asthma bronchiale
9.	O.	42	„	0,215	„	„ „
10.	G.	44	„	0,197	„	chron. Muskelrheumat.
11.	D.	57	„	0,241	„	Asthma bronchiale
12.	B.	62	„	0,189	„	chron. Polyarthritis
13.	H.	19	weibl.	0,233	„	gesund
14.	L.	20	„	0,183	„	spast. Obstipation
15.	H.	21	„	0,184	„	gesund
16.	Z.	21	„	0,219	„	Cystopyelitis
17.	K.	22	„	0,241	„	gesund
18.	K.	23	„	0,213	„	Tumor cerebri
19.	A.	24	„	0,165	„	gesund
20.	Sch.	24	„	0,228	„	Asthma bronchiale
21.	W.	30	„	0,224	„	„ „
22.	G.	35	„	0,164	„	„ „
23.	Z.	37	„	0,241	„	gesund
24.	Sch.	41	„	0,201	„	Asthma bronchiale
25.	N.	54	„	0,192	„	„ „

Die physiologische Breite des Cholesterinspiegels im Gesamtblut liegt nach unseren Untersuchungen zwischen 0,164 mg% und 0,249 mg%. Als Mittelwert ergab sich: 0,212 mg%. Eine Beziehung des Alters oder des Geschlechts zum Cholesteringehalt konnte nicht gefunden werden. Die an Fall 21 ausgeführte Serumbestimmung zeigt folgendes Ergebnis:

Cholesterin im Gesamtblut: 0,224 mg%,
Cholesterin im Serum: 0,172 mg%.

Dieser Serumwert entspricht also durchaus vielfach angegebenen Werten. Nach Umrechnung hätten wir also folgende Serumwerte in unserer Versuchsreihe:

Physiologische Schwankungsbreite: 0,130 mg%-0,192 mg%
Mittelwert: 0,163 mg%.

Nachdem so brauchbare und mit der Literatur durchaus übereinstimmende Normalwerte gefunden waren, gingen wir an die Untersuchung der Krankheitsgruppe der konstitutionellen Hypertonien. Gleiche Untersuchungen stellte Westphal (36) an, der an einem großen Material bei konstitutioneller Hypertension eine deutliche Vermehrung des Cholesterins im Blut nachweisen konnte. Auch Chauffard (37) und seine Mitarbeiter bringen einen hohen Cholesteringehalt in direkten Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck. Dagegen können Löwenstein (20) und Mjassnikow (23) keine Beziehungen zwischen einer Cholesterinvermehrung und dem Hypertonus finden.

Von der genannten Gruppe wurden an 19 konstitutionellen und 8 nephrogenen Hypertonikern Untersuchungen angestellt. Über letztere findet sich in der Literatur eine große Anzahl von Arbeiten. Im allgemeinen wird von allen Autoren die Ansicht vertreten, daß Nephritiden nicht zur Erhöhung des Cholesterinspiegels neigen, sondern meist normale Werte oder sogar erniedrigte Werte aufweisen. Dagegen wird von allen eine beträchtliche Hypercholesterinämie bei Nephrosen und Nephritiden mit nephrotischem Einschlag bestätigt. Hahn (15) und Wolff (15) wollen sogar die Hypercholesterinämie bei Nephrosen als differentialdiagnostisches Mittel heranziehen. Häufig findet sich in der Literatur auch die Angabe, daß der Cholesteringehalt des Blutes parallel gehe mit dem Ansteigen des Blutreststickstoffes. In der folgenden Tabelle sind unsere nephrogenen Hypertonusfälle dem Alter nach geordnet enthalten. Die beigefügten Reststickstoffwerte

lassen keinerlei Zusammenhang mit dem Cholesteringehalt erkennen, was auch Hahn (15), Wolff (15) und Stepp (30) bestätigen.

Nephrogene Hypertonie.

Nr.	Name	mg% R.N.	Alter	Geschlecht	Blutdruck	Cholest. in 100 mg Blut	Bemerkungen
1.	D.	212	17	männl.	165	0,151	chron. Nephritis
2.	B.	40	19	„	155	0,202	akute „
3.	K.	45	24	„	202	0,213	chron. „
4.	M.	35	33	weibl.	175	0,301	„ „
5.	B.	85	44	männl.	230	0,203	arterioloskler. Schrumpfniere
6.	Sch.	43	47	„	162	0,355	chron. Nephritis
7.	F.	40	58	weibl.	220	0,206	arterioloskler. Schrumpfniere
8.	M.	65	71	„	200	0,359	arterioloskler. Schrumpfniere

Unter diesen 8 Fällen ist dreimal eine deutliche Vermehrung des Cholesterins vorhanden, 4 Fälle zeigen normale Werte und einmal tritt ein erniedrigter Wert auf.

Die folgende Tabelle stellt unsere 19 Fälle von konstitutioneller Hypertonie zusammen. Es ist ersichtlich, daß darunter 14 Fälle eine deutliche Hypercholesterinämie aufweisen, 4 Fälle normale Werte haben und nur einmal ein herabgesetzter Wert vorhanden ist.

Konstitutionelle Hypertension.

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Blutdruck	Cholesterin in 100 mg Blut	Bemerkungen
1.	K.	32	männl.	180	0,427	Konstitut. Hypertension
2.	Pf.	37	„	165	0,341	Konst. Hypertension mit Aorten- und Mitralinsuffizienz
3.	K.	45	„	175	0,382	Konst. Hypertension mit Mitralinsuffizienz
4.	Sp.	47	„	173	0,397	Konstitut. Hypertension mit Asthma bronchiale
5.	B.	51	„	195	0,331	desgleichen
6.	F.	53	„	263	0,307	Konstitut. Hypertension mit angin. Zuständen
7.	F.	56	„	190	0,249	Konstitut. Hypertension mit chron. Gastritis
8.	Pf.	58	„	177	0,443	Konstitut. Hypertension mit Bronchitis
9.	W.	60	„	215	0,378	Konstitut. Hypertension mit Asthma bronchiale
10.	E.	64	„	182	0,479	Konstitut. Hypertension
11.	D.	40	weibl.	170	0,416	Konstitut. Hypertension mit chron. Myocard.
12.	E.	48	„	245	0,544	Konstitut. Hypertension
13.	R.	51	„	175	0,591	Konstitut. Hypertension mit chron. Gicht
14.	B.	54	„	205	0,213	Klimakt. Hypertension
15.	Pf.	56	„	160	0,391	Konstitut. Hypertension

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Blutdruck	Cholesterin in 100 mg Blut	Bemerkungen
16.	G.	57	„	200	0,182	Konstitut. Hypertension mit Myodegeneratio cordis
17.	A.	60	„	178	0,162	Konstitut. Hypertension mit Kachexie, Agonie
18.	St.	64	„	160	0,401	Konstitut. Hypertension mit Angina pectoris
19.	D.	72	„	165	0,336	Konstitut. Hypertension mit Ovar.-Kystom

Auf die Lebensalter bezogen, ergibt sich folgende Verteilung der Cholesterinwerte:

Im Alter von 30 bis 40 Jahren in 2 Fällen zweimal Hypercholesterinämie.

Im Alter von 40 bis 50 Jahren in 4 Fällen viermal erhöhte Werte.

Im Alter von 50 bis 60 Jahren in 10 Fällen nur sechsmal gesteigerte Werte. Wie erwartet, stellt dieses Jahrzehnt den größten Anteil der Fälle. Eigenartig mutet an, daß gerade dieses Lebensalter alle 4 Fälle mit nicht erhöhtem Cholesterinspiegel enthält. In Fall 16 und 17 lassen sich vielleicht die niederen Werte mit den in der Literatur bekannten Erfahrungen erklären, daß fortgeschrittene Kachexie und schwere Dekompensationen eine Herabsetzung des Cholesterinspiegels bewirken. Für die beiden anderen Fälle läßt sich eine Erklärung nur sehr schwer finden.

Im Alter von 64 bis 72 Jahren 3 Fälle mit jeweiliger Cholesterinspiegelerhöhung.

Überblickt man diese Ergebnisse, so ergibt sich als Resultat: 79% aller konstitutionellen Hypertoniker haben einen erhöhten Cholesterinspiegel im Blut.

Besonders zu betonen wäre noch, daß sich die Erhöhung nicht nur in höheren Lebensaltern findet, sondern auch in allen Fällen von jugendlichem Hypertonus auftritt, was den Verdacht einer Einwirkung der nephritisch oder arteriolosklerotisch veränderten Nieren auf den Cholesterinstoffwechsel nicht aufkommen läßt. Die Tabelle zeigt weiter, daß sich keine Parallelen finden lassen zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Lebensalter einerseits und dem Cholesteringehalt andererseits.

Bei Fall 13 wurde die Serumbestimmung für diese Gruppe ausgeführt mit folgendem Ergebnis:

Blutcholesterin . . . 0,591 mg%,

Serumcholesterin . . 0,413 mg%.

Der Durchschnittswert des Cholesterins im Gesamtblut bei den konstitutionellen Hypertonikern beträgt: 0,367 mg%.

Der entsprechende Serumwert wäre: 0,247 mg%.

Die Erhöhung des Cholesterinspiegels bei Diabetes mellitus ist von vielen Autoren (Stepp, 30; Strauß, 31; Bang, 4 usw.) in der Mehrzahl ihrer Fälle gefunden worden. Barnat (5) fand sogar in allen Fällen eine Vermehrung dieses Lipoids. Bei der Auslese des Krankenmaterials wurde von diesen Autoren der Höhe des Blutdrucks keine besondere Beachtung geschenkt; in der zugehörigen Literatur sind keine diesbezüglichen Hinweise enthalten. In unseren Versuchsreihen kamen nur solche Fälle von Diabetes mellitus und Adipositas zur Untersuchung, die keinerlei Erhöhung des Blutdrucks aufwiesen.

Die folgende Tabelle zeigt unsere 25 Fälle von Diabetes mellitus:

Diabetes mellitus.

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Blutdruck mm Hg	Blutzucker mg%	Cholesterin in 100 mg Blut	Bemerkungen
1.	K.	16	männl.	120	252	0,538	chron. Diab. mellitus
2.	D.	23	„	105	236	0,316	schwerer „ „
3.	K.	30	„	135	192	0,363	mittelschw. traum. Diabetes
4.	K.	41	„	156	142	0,311	leichter Diabetes
5.	H.	42	„	112	130	0,286	schwerer „
6.	M.	45	„	135	081	0,298	leichter „
7.	Z.	49	„	146	146	0,427	schwerer „
8.	E.	53	„	130	200	0,394	mittelschw. „
9.	Sch.	55	„	140	109	0,384	leichter „
10.	St.	59	„	153	140	0,635	schw. diab. Gangrän
11.	B.	61	„	143	65	0,581	„ „ „
12.	M.	63	„	150	93	0,363	mittelschw. Diabetes
13.	St.	18	weibl.	135	149	0,201	mittelschw. Diabetes
14.	H.	24	„	125	120	0,163	„ „
15.	K.	30	„	104	258	0,553	schwerer „
16.	H.	43	„	130	107	0,304	leichter „
17.	B.	47	„	130	240	0,431	mittelschw. „
18.	M.	48	„	130	234	0,301	leichter „
19.	M.	51	„	133	192	0,395	schwerer „
20.	B.	52	„	150	122	0,301	leichter „
21.	G.	54	„	140	112	0,291	„ „
22.	L.	54	„	135	110	0,367	mittelschw. „
23.	H.	56	„	120	288	0,498	schwer. diab. Coma
24.	M.	56	„	130	170	0,408	schwerer Diabetes
25.	H.	59	„	122	144	0,314	mittelschw. „

Die Durchsicht der Fälle zeigt mit Ausnahme von Fall 13 und 14 eine ausgesprochene Hypercholesterinämie, was einem Prozentsatz von 92 entspricht, und die z. T. die Norm sehr erheblich übersteigende Werte annimmt. Nur bei zwei Kranken ist ein Normalwert bezw. ein erniedrigter Wert zu beobachten. Beide Male handelt es sich um junge Diabetiker. Der Annahme, daß bei jugendlichen Diabetikern eine Cholesterinerhöhung nicht in Erscheinung trete, widerspricht Fall 1, der eindrucksvoll erkennen läßt, daß auch junge Diabetiker eine beträchtliche Hypercholesterinämie erreichen können. Ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, Blutdruck und Cholesterinwert kann aus der Tabelle nicht abgeleitet werden. Ferner findet sich in Übereinstimmung mit Stepp (30), aber im Gegensatz zu Ruszuyak (27), keine Beziehung zwischen den Cholesterinwerten und denen des Blutzuckers. Hingegen bestätigen die folgenden Tabellen in schöner Weise die von Rabinowitsch (26), Labbé (19) und anderen angegebenen Feststellungen, daß eine Zunahme der Cholesterinwerte parallel gehe mit der Schwere des Diabetes. Die Einteilung der Diabetiker geschah in üblicher Weise in leichte, mittelschwere und schwere.

Leichte Diabetesform:

Nr.	Name	Geschlecht	Cholesterin-Gehalt
1.	G.	weiblich	0,291
2.	M.	männlich	0,298
3.	B.	weiblich	0,301
4.	M.	„	0,301
5.	H.	„	0,304
6.	K.	männlich	0,311
7.	Sch.	„	0,384

Unter den 7 Fällen von leichtem Diabetes finden sich durchweg erhöhte Werte. Als Mittelwert ergibt sich 0,313 mg% Blutcholesterin.

Mittelschwere Diabetesform:

Nr.	Name	Geschlecht	Cholesterin-Gehalt
1.	H.	weiblich	0,163
2.	St.	„	0,201
3.	H.	„	0,314
4.	K.	männlich	0,363
5.	M.	„	0,363
6.	L.	weiblich	0,367
7.	E.	männlich	0,394
8.	B.	weiblich	0,431

Diese 8 Fälle zeigen bei den jugendlichen Diabetikern normale bezw. herabgesetzte Werte, hingegen bei allen andern eine beträchtliche Erhöhung des Cholesterinspiegels. Der Durchschnittswert dieser Gruppe beträgt 0,324 mg% Blutcholesterin.

Schwere Diabetesform:

Nr.	Name	Geschlecht	Cholesterin-Gehalt
1.	H.	männlich	0,286
2.	D.	„	0,316
3.	M.	weiblich	0,395
4.	M.	„	0,408
5.	Z.	männlich	0,427
6.	H.	weiblich	0,498
7.	K.	männlich	0,538
8.	K.	weiblich	0,553
9.	B.	männlich	0,581
10.	St.	„	0,635

Alle diese 10 Fälle zeigen eine enorme Hypercholesterinämie; nicht weniger als die Hälfte dieser Kranken haben einen Cholesterinspiegel von 0,5 mg% und mehr. Der zugehörige Mittelwert beträgt 0,463 mg%.

Fassen wir die so erhaltenen Ergebnisse nochmals zusammen, so ergibt sich folgende Übersichtstabelle:

Schwere d. Diabetes	leicht	mittel	schwer
Durchschnittswerte des Blutcholesterins	0,313	0,324	0,463

Die Serumbestimmung für die Diabetesgruppe wurde an Fall 8 mit folgendem Ergebnis durchgeführt:

Gesamtblutcholesterin: 0,394 mg%
Serumcholesterin: 0,245 mg%.

Nun folgen die Bestimmungen an verschiedenen Formen von Adipositas. Der Cholesteringehalt bei Fettsucht ist insofern von besonderem Interesse, als vielleicht ein Zusammenhang des Cholesterinstoffwechsels mit dem Fetthaushalt bestehen könnte. Die zugehörige Tabelle umfaßt alle angefallenen Formen von Adipositas. Auch hier ist eine Vermehrung des Cholesterins zu beobachten. In der Literatur sind Bestimmungen an solchen Kranken relativ selten angestellt worden (Backmeister, 3 und Henes, 3, Labbé, 19). Diese Autoren sprechen schon von einer Hypercholesterinämie bei Adipositas.

Adipositas.

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Blutdruck in mm Hg	Cholest. in 100 mg Blut	Bemerkungen
1.	St.	46	männl.	140	0,411	Adipositas mit Cirrhosis hepat.
2.	V.	48	„	125	0,426	„ „ Darmpolypen
3.	B.	53	„	148	0,346	„ „ Arthrit. deform.
4.	St.	57	„	145	0,359	„ „ Bronchitis
5.	Sch.	58	..	144	0,317	.. .. Arthrit. deform.
6.	B.	60	„	143	0,581	„ „ Myodegeneratio cordis

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Blutdruck in mm Hg	Cholest. in 100 mg Blut	Bemerkungen
7.	Sch.	24	weibl.	125	0,413	Adipositas mit Vasoneurose
8.	M.	26	„	135	0,471	„ „ ovarieller Unterfunktion
9.	St.	27	„	130	0,544	„ „ Thyreogen. Unterfunktion
10.	G.	33	„	125	0,367	„ „ Tonsillarabszeß
11.	J.	35	„	115	0,443	„ „ ovarieller Unterfunktion
12.	Z.	36	„	130	0,236	„ „ Enteroptosis
13.	K.	38	„	122	0,107	„ „ Coli-Cysto-Pyelitis
14.	H.	39	„	140	0,421	„ „ Hyperthyreog. Symptomen
15.	F.	40	„	130	0,224	„ „ Cysto-Pyelitis
16.	H.	40	„	135	0,381	„ „ Bronchitis
17.	F.	43	„	130	0,204	„ „ Myodegeneratio cordis
18.	S.	44	„	120	0,451	„ „ Asthma bronch.
19.	H.	46	„	145	0,363	„ „ klimakt. Beschwerden
20.	B.	47	„	136	0,395	„ „ thyreogen. Unterfunktion
21.	B.	52	„	150	0,301	„ „ Ischias
22.	R.	54	„	144	0,367	„ „ Asthma bronch.
23.	Sch.	55	„	135	0,333	„ „ anac. Magenkatarrh
24.	Pf.	56	„	150	0,391	„ „ Bronchitis
25.	Sch.	57	„	128	0,369	„ „ Blutung in Menopause

Von den oben angeführten 25 Fällen zeigen 20, also 80%, eine deutliche Erhöhung des Blutcholesterins. Vier Fälle weisen normale Werte auf, und nur ein Fall zeigt eine ausgesprochene Hypocholesterinämie. Vielleicht hat diese ihre Ursache in der in diesem Falle vorhandenen Coliinfektion; jedenfalls wird öfters in der Literatur auf eine Herabsetzung des Cholesterins bei fieberhaften Erkrankungen hingewiesen. Im übrigen zeigt diese Tabelle nichts Besonderes. Vielleicht interessieren die Fälle 8, 9, 11, 26 mit reiner thyreogener bezw. ovarieller Unterfunktion mehr, da sie alle auffallend hohe Werte aufweisen.

Die Serumbestimmung bei Fall 8 ergab:

Gesamtblutcholesterin: 0,471 mg%
Serumcholesterin: 0,297 mg%.

Auch in dieser Krankheitsgruppe ist keineswegs ein Zusammenhang zwischen Alter, Höhe des Blutdrucks, Geschlecht und der Höhe des Cholesterinspiegels zu erkennen.

Zusammenfassung.

Es wurde an einem größeren Krankenmaterial mit einer kombinierten Methode nach Bang (4) und Scent-Györgyi (28) der Cholesteringehalt im Gesamtblut festgestellt. Die Werte bei Gesunden oder solchen Kranken, bei denen mit einer Störung des Cholesterinstoffwechsels nicht zu rechnen war, waren folgende:

Physiologische Schwankungsbreite: 0,164—0,248 mg%
Durchschnittswert: 0,212 mg%.

Die Blutcholesterinwerte bei unseren untersuchten Krankheitsgruppen sind:

1. Hypertonie:
   a) Nephrogen bedingte:
   dreimal erhöhte, viermal normale und einmal herabgesetzte. Diese Ergebnisse zeigen nichts Charakteristisches. Es besteht keine Beziehung zwischen der Höhe des Blutdrucks, dem Reststickstoffgehalt im Blut und der Höhe des Cholesterinspiegels.
   b) Konstitutionelle:
   Unter 19 Fällen fanden wir vierzehnmal, also in 79%, eine Cholesterinvermehrung. Die Höhe des Blutdrucks übt auf den Grad der Cholesterinvermehrung keinen erkennbaren Einfluß aus.
2. Diabetes mellitus:
   In 92% unserer Fälle mit normalem Blutdruck war der Cholesterinspiegel erhöht. Eine Beziehung zwischen der Höhe des Blutzuckerspiegels und der des Cholesterinspiegels ließ sich nicht finden; dagegen stieg mit der Schwere des Diabetes mellitus auch der Cholesterinspiegel.
3. Adipositas:
   25 Fälle mit nicht erhöhtem Blutdruck zeigen in 80% eine Erhöhung des Blutcholesterins.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen kann es für uns nicht mehr zweifelhaft sein, daß eine Hypercholesterinämie nicht nur bei konstitutioneller Hypertension auftritt, sondern auch mit einem entsprechenden Prozentsatz bei Diabetes mellitus und allen Formen von Adipositas bei nicht erhöhtem Blutdruck vorkommt.

Näheres über die Bedeutung und Wichtigkeit des lebensnotwendigen Cholesterins wollen wir hier nicht ausführen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß evtl. mit Beziehungen der konstitutionellen Hypertension zu den Stoffwechselkrankheiten zu rechnen ist. Vielleicht wirkt das Cholesterin im Sinne einer Gewebsumstimmung und ändert dadurch die Wirkungsweise der inneren Sekrete. Auf diese Weise wäre auch die von Westphal (36) gefundene Blutdrucksteigerung bei Hypercholesterinämie (im Tierversuch nach Cholesterinfütterung) erklärlich, indem man infolge der Gewebsumstimmung eine erhöhte Reizwirkung des Adrenalins auf die Gefäßwände annehmen würde. Nach dieser Auffassung würden sich dann unschwer auch Beziehungen zu den Stoffwechselkrankheiten finden lassen.

Zum Schluß sei es mir gestattet Herrn Oberarzt Privat-Doz. Dr. Bock für die Unterstützung und Ratschläge bei der Gewinnung und Verarbeitung des Materials sowie für die Übernahme des Referats meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Arnd: Klin. Wschr. Jg. 5, Nr. 30, 1926.
2. Aschoff: Wien. klin. Wschr. 16, 559, 1911.
3. Backmeister u. Henes: Dtsch. med. Wschr. Nr. 12, 1913.
4. Bang, J.: a) Mikrochem. Untersuchungsmethoden. b) Biochem. Zeitschr. Nr. 90, 91, 94.
5. Barat, J.: Wien. klin. Wschr. Jg. 36, Nr. 12, 1923.
6. Barmvater: Zitiert im Kongr. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 47.
7. Berberich: Klin. Wschr. Jg. 3, Nr. 44, S. 2003—6.
8. Beumer u. Lehmann: Zeitschr. d. ges. exp. Med. Bd. 37, S. 274, 1923.
9. Bürger u. Beumer: Klin. Wschr. 1913, S. 112.
10. Chalatow: Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels.
11. Dam: Biochem. Zeitschr. Bd. 220, S. 158.
12. Gardner: Zitiert im Kongr. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 47 und 53.
13. Fex: Biochem. Zeitschr. Bd. 104, S. 82.
14. Groß: Klin. Wschr. Jg. 2, Nr. 5, S. 217.
15. Hahn u. Wolff: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92, S. 395.
16. Hereck: Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 36, S. 18—66.
17. Iwai u. Löwy: Klin. Wschr. Jg. 3, Nr. 32, S. 1440, 1924.
18. Klinkert: Berl. Klin. Wschr. 1913, S. 820.
19. Labbé: Zitiert im Kongr. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 38.
20. Löwenstein: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 107, S. 52.
21. Maas: Biochem. Zeitschr. Bd. 144, S. 379.
22. Maranon: Zitiert im Kongr. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1921.
23. Myassnikow: Zitiert im Kongr. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 46.
24. Munk: Berl. klin. Wschr. 1919, Nr. 51.
25. Pribram: Med. Klin. Jg. 1914, Nr. 28.
26. Rabinowitsch: Zitiert im Kongr. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Nr. 54, S. 99.
27. Ruszny ck: Klin. Wschr. Jg. 7, Nr. 8, S. 340.
28. Scent-Györgyi: Biochem. Zeitschr. 136, S. 112.
29. Schmid, R.: Med. Klin. 1916, S. 765 und 1923, S. 1479.

30. Stepp: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 127, S. 439.
31. Strauß: Med. Klin. Jg. 1921, Nr. 1.
32. Thaysen: Biochem. Zeitschr. Bd. 62.
33. Thannhauser: Lehrbuch d. Stoffwechselkrankheiten; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 36, S. 118.
34. Tregubow: Kongr. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 52, 1929.
35. Wackeru. Hueck: Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 74, S. 416.
36. Westphal: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 101 u. 113.
37. Chauffard: Sem. med. 1912, S. 192.

Lebenslauf.

Geboren zu Rottenburg am 11. Mai 1907 als Sohn des Landwirts Anton Heim und seiner Ehefrau Emma, besuchte ich, Karl Heim, von 1914—1922 die Elementar- und Realschule in Rottenburg. Von 1922—1926 war ich Schüler der Oberrealschule in Tübingen, wo ich im Frühjahr 1926 die Reifeprüfung ablegte.

Das vorklinische Studium verbrachte ich in Tübingen, wo ich die beiden ersten Semester als Naturwissenschaftler belegt hatte. Das Physikum bestand ich dort im Frühjahr 1929. Die klinischen Semester verbrachte ich je zur Hälfte in Tübingen und Königsberg, wo ich im Sommer 1932 das medizinische Staatsexamen ablegte. Während meiner Praktikantenzeit war ich am Kreiskrankenhaus in Pr.-Eylau tätig.

Druck von Ernst Klett, Stuttgart.